Ein Fall von doppelseitigem Pseudomucinkystom und Adenokarzinom des Ovariums.

INAUGURAL-DISSERTATION

zur

Erlangung der Doktorwürde

einer

Hohen medizinischen Fakultät

der

Ruprecht-Karls-Universität zu Heidelberg

vorgelegt von

Siegfried Nossbaum
approb. Arzt
aus Schlüchtern.

Heidelberg
Buchdruckerei Albert Hellmuth (Marcus Zöller Nachf.)
Brückenstrasse Nr. 8
1919.

Durchsieht man die Literatur nach dem Vorkommen der bösartigen Geschwülste des Eierstocks, so findet man die auffallende Tatsache, daß man früher die Ansicht vertrat, die karzinomatöse Entartung der Kystome sei die bei weitem häufigste maligne Geschwulst des Eierstocks. In seiner Arbeit über die bösartigen Geschwülste des Eierstocks sagt noch E. Cohn im Jahre 1886: „Weit häufiger als die diffusen Karzinome des Ovariums sollen nach den Lehrbüchern die Kystome mit karzinomatöser Degeneration sein. Wenn wir unsere Fälle von Papillomen, welche deutlich malignen Charakter zeigten, abziehen, so erhalten wir dem entgegen nur 13 Fälle mit krebsiger Entartung gegen 12 echte Krebse."

Je weiter aber die Technik der Ovariotomie ausgebaut wurde, umso mehr hatte man Gelegenheit, ein größeres Operationsmaterial zu erforschen, und mit dem genaueren Erforschen der Eierstockstumoren kam man zu ganz anderen Ergebnissen. So findet Lippert in seiner großen und ausführlichen statistischen Bearbeitung des Leipziger Materials unter 638 Fällen von operierten Tumoren 99 maligne Tumoren, von diesen waren 68 Karzinome. Unter der Gruppe „andere maligne bezw. malign degenerierte Tumoren" sind 15 Fälle aufgeführt, darunter nur 3 malign-degenerierte glanduläre Kystome $= 0{,}46\%$.

Dieser wesentliche Unterschied des Verhältnisses der genuinen Karzinome zur karzinomatösen Entartung der Kystome wird verständlich, wenn man berücksichtigt, daß früher das Material, aus dem die Schlüsse gezogen wurden, weit geringer war, dementsprechend die Fehlerquelle größer, und daß man später außerdem kritischer

in der Beurteilung der Fälle wurde. So ist sicher unter den alten Fällen manches genuine Zystokarzinom, manche Metastase in ein Kystom hinein als „karzinomatöse Entartung“ bezeichnet worden. Uns interessiert nun hauptsächlich das Vorkommen einer karzinomatösen Entartung bei den Pseudomucinkystomen. Und da finden wir, daß die alten Fälle der Literatur in keiner Weise mehr zu verwerten sind, da man erst später nach den Arbeiten Pfannenstiels die Kystome in pseudomucinöse und seröse unterschieden hat.

Ursprünglich teilte man die Eierstocksgeschwülste in solide und zystische ein. In einer Zeit, in der man sich der Punktion als diagnostisches und therapeutisches Mittel bediente, hatte diese Einteilung vom klinischen Gesichtspunkte aus eine volle Berechtigung. Später konnte sie aber nicht mehr genügen, und nach dem Vorschlag von Pfannenstiel und Stratz wurde die histologisch-histogenetische Einteilung Waldeyers zugrunde gelegt. Waldeyer unterscheidet Geschwülste epithelialer und desmoider Herkunft, und diese Einteilung ist auch in Martins Handbuch der Krankheiten der weiblichen Adnexorgane übernommen worden. Auch Pfannenstiel legt in Veit's Handbuch diese histologisch-histogenetische Einteilung zugrunde, er setzt aber statt „epitheliale“ den Begriff „parenchymatogene“, weil er auch die Teratome darunter einreihen will, die seiner Anschauung nach vom Ovulum ausgehen; ihnen stellt er die vom Stroma ausgehenden Geschwülste gegenüber, die Waldeyers „desmoiden“ entsprechen.

Die weitere Einteilung der gutartigen Geschwülste epithelialer Herkunft in pseudomucinöse und seröse ist heute ebenfalls allgemein angenommen, nachdem Pfannenstiel gezeigt hatte, daß diesen beiden Kystomarten ein verschiedenes Epithel zugrunde liegt, und daß sie auch klinisch sehr verschieden zu werten seien. So besteht auch in Bezug auf die Häufigkeit der karzinomatösen Entartung dieser beiden Gruppen ein deutlicher Unterschied. Frankl sagt in Liepmanns Handbuch:

„Die anatomisch manifeste karzinomatöse Entartung der serösen Kystadenome zumal der papillären Tumoren ist häufiger als die karzinomatöse Entartung der pseudomucinösen Tumoren", und darin stimmen mit ihm alle neueren Autoren überein.

Die pseudomucinösen Kystome sind die häufigste Abart der Kystome der Eierstöcke, etwa $^2/_3$ aller Kystomarten überhaupt; sie sind meist vielkammerig und können eine außerordentliche Größe erreichen. Sie gehören klinisch zu den gutartigen Neubildungen, in etwa 98% der Fälle tritt nach Lippert nach der operativen Entfernung Dauerheilung ein, in $1^1/_2$—2% kommt es früher oder später zu Erkrankungen, welche unter dem Bilde eines Karzinoms der Beckenbauchhöhle zum Tode führen und zwar nach Pfannenstiels Beobachtungen etwa 2—3 Jahre nach der Operation. Die zystischen Räume dieser Tumoren sind durchweg ausgekleidet von einem regelmäßigen, einschichtigen, hochzylindrischen Epithel mit glasigem, transparentem Protoplasma und gelegentlich wohl ausgebildeter Becherzellbildung. Der Kern ist klein, stäbchenförmig und basal gelagert. Die Zellen sezernieren das Pseudomucin, das sich in den kleinen Zystchen rein vorfindet. Pfannenstiel hat nach Hammarsten in grundlegenden Arbeiten die Art dieses früher für einen Eiweißkörper gehaltenen Sekretes studiert und es als ein Glykoproteid von niedrigem Stickstoffgehalt erkannt, das mit dem Mucin viele Eigenschaften teilt, so besonders die zäh flüssige Konsistenz, den niedrigen Stickstoffgehalt und die Eigenschaft, beim Kochen mit Säuren eine reduzierende Substanz abzuspalten. Doch unterscheidet es sich von dem Mucin wesentlich durch sein Verhalten gegen Essigsäure. Während Mucin gefällt wird, wird Pseudomucin durch Essigsäure nicht gefällt. Neben diesem von Pfannenstiel als Pseudomucin α bezeichneten Sekret der typischen glandulären Kystome, gibt es, wie Pfannenstiel zeigte, noch ganz ähnliche aber nicht indentische Pseudomucine, die er Pseudomucin β und γ nennt. Sie unterscheiden sich durch ihr Verhalten dem Wasser gegenüber.

Wir haben gesehen, daß nach der Lippert'schen Statistik die reinen Pseudomucinkystome bis zu einem sehr hohen Prozentsatz zu den gutartigen Tumoren gehören.

Andere Forscher kommen nicht ganz zu denselben Resultaten, so meint Wiener, daß $^1/_3$ aller proliferierenden Ovarialtumoren als maligne zu bezeichnen sind, und daß die restierenden $^2/_3$ eine potenzielle Malignität besitzen.

Pfannenstiel hält die reinen Pseudomucinkystome auch für in der Regel gutartig, doch „beweisen die Rezidivfälle beim Pseudomucinkystom, daß es Ausnahmen von der Regel gibt."

Die Rezidivfälle sind in mancher Hinsicht interessant, und ich werde später noch darauf zurückkommen.

Vorher will ich über einen Fall berichten, der zu den malignen Eierstocksgeschwülsten gehört, und der mir Veranlassung zu dieser Untersuchung gab.

Es handelt sich um die 41 Jahre alte Lehrersfrau Emma M., die als Privatpatientin von Herrn Geheimrat Menge in die Universitätsfrauenklinik zu Heidelberg am 12. Mai 1916 aufgenommen wurde. Die Familienanamnese ergab, daß der Vater an einem Schlaganfall, die Mutter an Brust- und Darmkrebs gestorben ist. Von den Geschwistern sind 5 an Lungen- und Darmtuberkulose verstorben, eine Schwester lebt und ist gesund.

Mit 19 Jahren begann bei der Pat. die Menstruation, sie trat in regelmäßigen Intervallen von 4 Wochen ein, hielt 3 Tage an, war nicht stark und löste unbedeutende Beschwerden aus. Letzte Blutung war am 14. 12. 15. und zwar schwach, die eigentlich letzte, richtige Menstruation war Ende November 15.

Pat. hatte eine Fehlgeburt im 5. Monat und vor $1^3/_4$ Jahren eine normale Geburt, das Puerperium verlief ohne Besonderheiten.

Der Stuhlgang ist regelmäßig; es besteht Harndrang.

Der Appetit ist sehr schlecht; an Gewicht hat Pat. besonders in den letzten 4 Wochen stark verloren. Seit

Februar war Pat. in ärztlicher Behandlung. Seit einigen Tagen stellt sich abends Fieber ein, ziemliche Schmerzen im Unterleib treten auf, der Schlaf ist infolge Hustens schlecht.

Bei der Aufnahme befindet sich Pat. in offenbar reduziertem Allgemeinzustand, hat gerötetes Gesicht. Der Knochenbau ist grazil, die Muskulatur schwach, Fettpolster sind schlecht entwickelt; die Schleimhäute sind gut injiziert, Oedeme bestehen nicht.

Ueber den Lungen ergibt die Perkussion und Auskultation keine Besonderheiten. Herzbefund: Dämpfung nach links verbreitert, Spitzenstoß verbreitert im 4. Intercostalraum zu fühlen. Ueberall ist ein systolisches Geräusch, und ein leises präsystolisches Geräusch ist an der Spitze zu hören, der zweite Pulmonalton ist klappend. Der Puls etwas unregelmäßig und ungleichmäßig, doch leidlich gefüllt und gespannt. Im Abdomen fühlt man einen vielknolligen Tumor. Pat. wurde am 18. Mai operiert.

Operationsbericht (Operateur Geh. Rat. Menge). Längsschnitt links von der Medianlinie, den Nabel umgehend; Bauchdecken sind fettarm; das Peritoneum wird eröffnet, es präsentiert sich reichlich freie bernsteinklare Flüssigkeit in der Bauchhöhle, das Peritoneum erscheint verdickt.

Nach Eröffnnng der Peritonealhöhle werden die Tumoren entwickelt, es handelt sich um 2 reichlich über kindskopfgroße, teilweise zystische, teilweise solide Ovarialtumoren. Zunächst wird der linke Tumor über Klemmen exstirpiert, alsdann wird der rechte Tumor ebenfalls über Klemmen exstirpiert. Die Darmschlingen sind stark entzündlich gerötet, das Peritoneum seitlich vorne zeigt kleine knotige Uebersäumungen, der Uterus ist stark symphysenwärts gedrängt, teilweise fibrinös belegt, die Blasenumschlagsfalte ist stark hinaufgezogen. Versorgung der in den Klemmen liegenden Gewebspartien durch Umstechung.

Nach Aufschneiden der Tumoren erweisen sie sich makroskopisch schon als maligne. Von der Exstirpation

des Uterus wurde abgesehen. Das Peritoneum des Douglas und das parietale Peritoneum ist stark gerötet und wund. Die Deckung des Stumpfes wird dadurch bewerkstelligt, daß sein Peritoneum an den Uterus herangezogen wird.

Der Magen läßt sich nicht ganz einwandfrei abtasten, bei der Naht der Bauchdecken fällt auf, daß die Umgebung des Nabels stark verhärtet ist. Es wird ein Stückchen zur Probe exzidiert. Trockenlegung des Bauchraumes, soweit für den Zustand der Pat. durchführbar, Etagennaht.

Es folgt ein fieberfreier Verlauf, spontanes Urinieren, die Wundheilung zeigt normale Verhältnisse.

Am 27. 5. werden die Fäden entfernt, am 31. 5. erstes Aufstehen der Pat.

Es folgt in der Krankengeschichte dann folgender Vermerk: Pat. erholt sich nur langsam, hat oft Magenbeschwerden und Drücken, offenbar herrührend von Peritonealtumoren.

Bei der Entlassung am 9. 6. stellt Geh. Rat Menge fest, daß schon wieder große Tumormassen im Abdomen sind.

Am 25. 7. 16 wird Pat. erneut in die Klinik aufgenommen, weil der Bauch wieder außerordentlich dick geworden ist und voll Flüssigkeit. Pat. hat großes Druckgefühl und nur wenig Magenbeschwerden.

Am 28. 7. 16 wird von Geh. Rat Menge bei Lokalanaesthesie ein kleines Schnittchen längs zwischen Nabel und Symphyse bis auf das Peritoneum angelegt; durch das Peritoneum wird eine Punktionsnadel eingeführt, es fließt reichlich helle, gelbliche Flüssigkeit ab. Nachdem genügend (5 L.) Flüssigkeit abgelassen, wird das kleine Schnittchen wieder geschlossen. Glatter Heilungsverlauf. Am 31. 8. 1916 wurde Pat. aus der Klinik entlassen.

Beschreibung der Tumoren.

Der rechte Tumor hat ungefähr Walzenform und ist grobhöckerig; von Pol zu Pol mißt er 19 cm, die größte Breite beträgt 15 cm, die größte Dicke 11 cm.

Seine Oberfläche ist glatt und zeigt an einzelnen Stellen geringe weißliche Auflagerungen. An dem oberen Pol kann man deutlich eine Einschnürungsfurche sehen, die Partie darüber sieht schon äußerlich blau-schwärzlich verfärbt aus. Auf dem Durchschnitt sieht man den größeren unteren Teil des Tumors bestehend aus zahlreichen größeren und kleineren Zysten, die kleinsten etwa kirschkerngroß, die großen bis zu kleinapfelgroß. Die Wand der Zysten ist glatt, wird aber oft durch Nachbarzysten vorgewölbt; der Inhalt besteht aus glasigem, gallertigem Pseudomucin, seine Farbe ist in einzelnen Zysten heller, in anderen dunkler bis dunkelgrün. Einzelne Zysten reichen bis an die Oberfläche des Tumors, ihre Wand bildet dann gleichzeitig die Begrenzung des Tumors; an anderen Stellen sind die Zysten von der äußeren Begrenzung durch solid aussehende Partien von 2—3 cm Breite getrennt. An der Zystenwand selbst sieht man hier zunächst noch kleine bis kleinste Zystchen, die dann aber in die scheinbar ganz soliden Teile übergehen; man bemerkt darin einzelne Blutungen. Der obere Teil des Tumors besteht aus einer fast gleichmäßig, solid markig aussehenden Partie, die weißliches Aussehen zeigt, man sieht darin nur einzelne feste Faserzüge, die sich astförmig ausbreiten. Die Begrenzung gegen die Zysten des unteren Teiles ist an einzelnen Stellen scharf, an einer anderen Stelle sieht man deutlich, wie dieser Tumor auf die Zystenpartie destruierend übergreift, indem er sich in den Septen der Zysten weiterschiebt. Der oberste Teil dieses Tumors wird von einem Erweichungsherd von schmutzig dunkler Verfärbung eingenommen. Von dem ehemaligen Ovarium sieht man makroskopisch nichts mehr.

Der linke Tumor ist etwas kleiner, nähert sich mehr der Kugelgestalt, zeigt aber auch grobhöckeriges Aussehen. Seine Maße sind 15 cm größte Länge, 13 cm größte Breite, 11 cm größte Dicke. Seine Konsistenz ist im ganzen fester als rechts. Auf dem Durchnitt sieht man sofort in der Zusammensetzung die Aehnlichkeit

mit dem rechten Tumor; er besteht in der Hauptsache aus denselben festen, markig aussehenden Massen, die die obere Hälfte des rechten Tumors auch einnehmen. Im Gegensatz zu rechts fällt aber auf, daß hier ein viel weiter fortgeschrittenes Stadium bestehen muß. Eine ungefähre Trennung zwischen zystischen und soliden Partien ist nicht zu bemerken, wie in die soliden Massen eingelagert erscheinen die kirsch- bis walnußgroßen Zysten, deren Inhalt glasig gallertig und schneidbar ist und eine graue bis grünliche Farbe hat. Die Zysten reichen nirgends an die Oberfläche des Tumors heran, sondern sind allseitig von den festen Massen eng umklammert.

Es werden Stückchen zur Untersuchung geschnitten aus den markig aussehenden, soliden Partien und ihrer Begrenzung an die Zysten, ferner aus Teilen der Zystenwände, wo sie an die scheinbar solide schmale Randzone stoßen. Die Stücke werden in Alkohol gehärtet und mit Hämatoxylin-Eosin und nach van Gieson gefärbt.

Im mikroskopischen Bilde sieht man die makroskopisch schon sichtbaren Zysten ausgekleidet mit einem Saum einschichtiger, hoher Zylinderzellen, deren Kern sich tiefblau färbt und an der Basis steht; das Protoplasma zeigt hellere bläulich-rosa Färbung und sieht glasig aus. Ueber dem Epithel lagert anscheinend noch fest adhärent eine homogene Masse von blassrosa Färbung. Der Zysteninhalt besteht aus dieser homogenen Masse, in der einzelne Zelltrümmer zu sehen sind, stellenweise findet man auch Reste roter Blutkörperchen, die von einer in die Zyste stattgehabten Blutung herrühren. Dieses hohe, regelmäßige, typische Zylinderepithel findet man deutlich ausgesprochen an einzelnen Stellen der Zystenwände; an anderen Stellen ist die schöne hohe Form der einzelnen Zellen nicht mehr erhalten, sie sind durch den hohen Innen- und Außendruck platter geworden. Man kann deutlich dieses Stadium weiter verfolgen, wo das ehemals hohe Zylinderepithel immer

niedriger wird, bis schließlich nur ein ganz feiner Kernsaum zu sehen ist, und auch dieser hört dann auf, sodaß man von dem auskleidenden Epithel nichts mehr sieht. Man kann alle Uebergänge bis zum epithellosen Stadium fortlaufend verfolgen und darf wohl deshalb den hohen Druck als Ursache dieser Erscheinung annehmen. Ein Abweichen dieses Zylinderepithels von der Regelmäßigkeit, ein Uebergehen der Einschichtigkeit in Mehrschichtigkeit wurde nicht beobachtet.

Betrachtet man nun die scheinbar solide Randzone im mikroskopischen Bild, so findet man sie durchsetzt von einer Unzahl kleiner Drüsenlumina, die von einem meist spärlichen Stroma getrennt sind. Die kleinen Lumina sind von einem zylindrischen, einschichtigen, regelmäßigen Epithel ausgekleidet. Das Epithel hat einen randständigen Kern, der sich tiefblau färbt, der größte Teil der Zelle wird vom Protoplasma ausgefüllt, das gleichmäßig blaßrosa aussieht. Im Innern der Lumina ist ein homogener rosafarbiger Inhalt. An anderen Stellen ist der Epithelsaum platter gedrückt, von Protoplasma ist nichts mehr zu sehen, die Lumina sind dann umgeben von einem quergestellten Zellband, hierbei finden sich im Innern einige Zelltrümmer. Das Stroma besteht aus spindeligen Zellen. An sehr vielen Stellen findet man in diesem Teil ausgedehnte nekrotische Partien, in denen ein Unterschied zwischen Drüsenlumina und Stroma kaum zu erkennen ist; man sieht nur Reste von Zelltrümmern in homogener, glasig aussehender Grundsubstanz. Nirgends bemerkt man in diesem Teil ein Abweichen des Epithels von der Regelmäßigkeit und Einschichtigkeit.

Ein ganz anderes Bild zeigt uns eine Stelle aus dem markig aussehenden Tumorteil. Auch hier sieht man zunächst keine durchaus solide Partie, man findet auch hier sehr zahlreiche Lumina, aber nur wenige zeigen ein regelmäßiges, einschichtiges Zylinderepithel, meist sieht man die Lumina umgeben von einem mehrschichtigen Epithel, das nicht mehr regelmäßige Zylinderform

hat. Polymorphie, Unregelmäßigkeit und Mehrschichtigkeit lassen bald das Adenokarzinom erkennen. Einzelne Zellen findet man in Schleimbildung begriffen. Das Stroma ist nicht sehr reichlich, und man findet in seinen Lymphspalten häufig Nester von einzelnen Krebszellen. Siegelringzellen konnte man nicht sehen. Auch hier findet man Stellen, die sich im Stadium der Nekrose befinden. Einen Uebergang des typischen Pseudomucinepitels in das Karzinomepithel habe ich nicht finden können.

Wenn man diesen Fall von der rein klinischen Seite betrachtet, so präsentiert er sich eindeutig als ein Fall von doppelseitigen malignen Ovarialtumoren. Die Bösartigkeit ist klinisch bei der Operation durch die schon vorhandenen Metastasen am Peritoneum aufgefallen, wurde durch das makroskopische Bild der Tumoren bekräftigt, die mikroskopische Untersuchung konnte dies nur bestätigen. Der weitere klinische Verlauf — das schnelle Weiterwachsen der peritonealen Metastasen — zeigt, daß, wie so regelmäßig bei Karzinomen, die Prognose absolut infaust ist.

Wenn wir uns nun zur anatomischen Betrachtung des Präparates wenden, so finden wir, daß hier große Schwierigkeiten in der Deutung des Befundes entstehen können.

Faßt man das Ergebnis der Untersuchung zusammen, ohne zunächst ein Urteil damit abzugeben, so handelt es sich um das doppelseitige Zusammentreffen eines echten Pseudomucinkystoms mit einem Adenokarzinom und einer Stelle eines soliden Adenoms.

Ueber das „solide Adenom“ sagt Pfannenstiel, der auch dafür das Wort „parviloculäres Ovarialkystom“ geprägt hat, folgendes: „Man findet in größeren Pseudomucinkystomen oft scheinbar ganz solide Randpartien von mehr oder weniger beträchtlichem Umfang. Betrachtet man dieselben mikroskopisch, so bestehen sie gewöhnlich aus kleinsten mit einreihigem Epithel ausgekleideten Hohlräumen, welche von einander durch

spärliches Bindegewebe getrennt sind"; er fügt eine Abbildung bei, der auch ganz unser mikroskopischer Befund entspricht. Die wirklich reinen soliden Adenome sind sehr selten, Pfannenstiel hält sie für eine Abart der Pseudomucinkystome und sagt: „Bösartigkeit ist weder im anatomischen noch im klinischen Sinne zu konstatieren gewesen."

Dieser Befund der soliden adenomatösen Randpartie kann bezgl. der Bösartigkeit somit aus der weiteren Betrachtung ausscheiden.

Es kommen nun folgende drei Möglichkeiten der Entstehung unserer Tumoren in Betracht.

1. Das Pseudomucinkystom ist das primäre, das Karzinom ist durch Degeneration aus ihm entstanden.
2. Das Pseudomucinkystom ist das primäre, das Karzinom ist ein secundäres und als Metastase eines entfernten primären Karzinoms anzusehen.
3. Pseudomucinkystom und Karzinom sind nebeneinander in demselben Organ entstanden.

Wie in der Einleitung gezeigt wurde, hielt man früher die karzinomatöse Degeneration eines zunächst gutartigen zystischen Ovarialtumors für ein häufiges Vorkommnis. Diese Annahme ist sicherlich nicht zutreffend. Wenn man die Definition Pfannenstiels zugrunde legt, und von karzinomatöser Degeneration nur dann spricht, wenn ein ausgesprochenes und mit allen klinischen und anatomischen Eigenschaften ausgerüstetes Zystadenom nach mehr oder weniger langem Bestande seinen anatomischen und klinischen Charakter ändert und zum Karzinom wird, so ist die Degeneration nicht häufig. Aber sie kommt vor. So berichtet Glockner über einen Tumor, der von einer 54 Jahre alten Frau stammt, der makroskopisch meist aus soliden Massen besteht und nur wenige Zysten enthält. Die soliden Massen bestehen meist aus derben Bindegewebe, in dem einzelne epitheliale solide Zapfen und epitheliale Schläuche liegen, die mit mehrschichtigen, unregelmäßigen, polygonalen Zellen

ausgekleidet sind. In der größeren Zyste finden sich bis 35 μ große, hohe Zylinderzellen mit basal gestelltem, dunklem Kern, welche die verschiedenen Stadien der Pseudomucinsekretion erkennen lassen. Die Zellen verdicken sich dann unvermittelt zu einem mehrschichtigen Zellmantel, dessen Elemente denen in den soliden Zapfen vorhandenen völlig entsprechen, sodaß man hier also Bildungen hat, analog dem Befunde im gutartigen Pseudomucinkystom, welche weiterhin in die in den vorgerückteren Geschwulstpartien anzutreffenden Bilder übergehen.

Brink zeigte in der med. Gesellschaft in Giessen einen Fall von doppelseitigem Pseudomucinkystom mit Metastasen auf dem Uterus. In diesem Fall fand sich im rechten Eierstock eine Stelle mit typischem Karzinom.

Am wichtigsten für die Beurteilung dieser Möglichkeit sind die Fälle, wo nach Entfernung eines klinisch und anatomisch absolut gutartigen Pseudomuncinkystoms ein Karzinom oder ein Rezidiv mit Karzinom entsteht. Für das Pseudomucinkystom sind solche Degenerationen nachgewiesen worden von Frank, Olshausen und Pfannenstiel.

Auch Opitz berichtet über einen Fall, der wohl hierher gehört. Es war bei einer Frau von Schröder ein multiloculäres Pseudomucinkystom entfernt worden, 15 Jahre später fand Opitz einen zystischen Tumor, der allseitig verwachsen war; die mikroskopische Untersuchung ergab, daß es sich um ein „karzinomatös entartetes papilläres Kystadenom“ handelte.

Frankl berichtet über folgenden Fall: Es wurde ein histologisch gutartiges Kystoma pseudomucinosum ovarii sinistri exstirpiert, und 2 Jahre später wurde ein vom rechten Ovarium ausgegangenes pseudomucinöses Kystadenom entfernt. Im letzteren Tumor fanden sich stellenweise exquisit karzinomatöse Geschwulstzellen. Er hält sie für eine Entartung des Pseudomucinkystoms.

In einem Falle von doppelseitigem Pseudomucinkystom und Adenokarzinom, den Rosenstein in der

gynäkolog. Gesellschaft in Breslau demonstrierte, faßt dieser Autor zwar auch das Karzinom als sekundär durch Degeneration entstanden auf, kann aber die Möglichkeit, daß das Karzinom als Metastase enstanden ist, nicht sicher ausschließen.

Es gehören ferner noch die interessanten Fälle hierher, wo nach Ovariotomie später in der Bauchnarbe ein Tumor entstanden ist, der teils die gutartige Struktur des Primärtumors aufweist, manchmal aber auch bösartige Formen angenommen hat. Halban berichtet über einen solchen Fall von Adenokarzinom in der Bauchnarbe, der 5 Jahre nach operativer Entfernung zweier papillärer Kystadenome gutartiger Struktur entstanden ist. Leider fehlt die Angabe, ob es sich hierbei um ein seröses oder pseudomucinöses Kystadenom gehandelt hat; dieser Unterschied bleibt auch unberücksichtigt in seiner Zusammenstellung von im Ganzen 19 Fällen solcher Impfmetastasen.

Man könnte sich nun auch unseren Fall so durch sekundäre Degeneration entstanden denken, wir hätten dann ein allerdings sehr weit vorgeschrittenes Stadium vor uns. Ein direkter Nachweis dafür hat sich allerdings nicht erbringen lassen. Pfannenstiel, der die größte Erfahrung auf diesem Gebiet besitzt, sagt darüber: „Enthalten größere, typische Kystadenome in der Wandung karzinomatöse Partien jüngeren Datums, so ist man zu der Annahme berechtigt, daß eine krebsige Entartung vorliegt.“ Und an anderer Stelle: „Finden sich nur einzelne wenige krebsige Stellen innerhalb größerer augenscheinlich älterer Kystome, so liegt eine sekundäre krebsige Entartung vor.“ Das makroskopische Bild unserer Tumoren, besonders des linken, entspricht dieser Forderung aber in keiner Weise.

Als zweite Art der Entstehung habe ich die Möglichkeit genannt, dass das Karzinom als Metastase in den Eierstock aufgefaßt werden kann. Die Anschauungen über die Möglichkeit dieser Metastasenbildung haben sich erst in neuerer Zeit herausgebildet. Man hielt sie

früher nicht für bewiesen und glaubte, dass sie, wenn überhaupt, so nur sehr selten vorkämen. Aber in den Arbeiten von Bucher, Kraus, Römer und Schlagenhaufer wurde gezeigt, daß Metastasen wohl vorkommen und garnicht so selten sind. Auch Pfannenstiel stand ursprünglich auf jenem Standpunkt der Seltenheit, hat aber auf dem Kieler Kongress 1906 das nicht gar zu seltene Vorkommen der Metastasen in die Eierstöcke zugegeben. In der neuen Auflage des Veit'schen Handbuches sagt er, daß bezgl. der absoluten Zahl der Metastasen von einer Seltenheit nicht zu sprechen ist, daß wohl aber bei der Häufigkeit des Uterus-, Magen- und Mammakarzinoms von einer relativen Seltenheit der Metastase gesprochen werden kann. Virchows Satz, daß diejenigen Organe, die eine große Neigung zu protopathischer Geschwulstbildung zeigten, eine sehr geringe Neigung zu metastatischer Geschwulstbildung besitzen, ist nach Pfannenstiels Ansicht bezgl. des Eierstockes nicht erschüttert.

In seiner neueren Arbeit kommt Ludwig Paul an Hand 17 eigener Fälle und der Literaturzusammenstellungen zu ähnlichen Schlüssen, wie andere Autoren vor ihm, daß nämlich das metastatische Ovarialkarzinom fast immer doppelseitig ist, und daß als Primärsitz dieser Metastasen an erster Stelle der Magen, dann der Darmtractus in Betracht kommt.

Auch Pfannenstiel findet auffallend oft „Doppelseitigkeit der auf Metastasen verdächtigen Ovarialkarzinome."

Sieht man in den veröffentlichten Fällen nach dem Zusammentreffen von Metastasen mit Pseudomucinkystomen, so fällt wieder auf, daß häufig ein Unterschied zwischen den serösen und pseudomucinösen Kystomen nicht gemacht wird, resp. daß die genaueren Angaben darüber fehlen.

Rathert berichtet aus der älteren Literatur nur über einen Fall Hanaus, in dem ein „großes Ovarialkystom" einer an Magenkrebs erkrankten Frau später auch krebsig wurde.

Stickel berichtet über 13 metastatische Ovarialkrebse, darunter ist nur ein Fall, in dem „das rechte Ovarium auch entfernt wird, da es zystisch degeneriert war.“ Nach der mikroskopischen Untersuchung kommt Stickel zu folgender Epikrise: „In beiden Ovarien, auch in dem zystisch entarteten, sind zahlreiche Abschnitte von einem kleinzelligen Krebs durchwuchert.“ Ueber Art oder Entstehung der Zysten fehlen die Angaben.

Glockner berichtet über 16 Fälle von metastatischen Karzinomen im Ovarium, darunter befindet sich kein Fall von Zusammentreffen mit Kystomen.

Paul berichtet unter seinen 17 Fällen von einem Fall, in dem „zwei teilweise solide Ovarialkystome“ entfernt wurden, sie enthielten adenokarzinomatöse Stellen; als Primärtumor wird ein vorhandenes Dünndarmkarzinom angenommen.

Ferner befinden sich von ihm noch 3 weitere als metastatisch aufgefaßte Ovarialkarzinome angeführt, in denen sich über die zystische Natur des Ovariums Angaben finden wie „teils solider, teils zystischer Ovarialtumor“, oder „polyzystischer grünlicher Kolossaltumor“ oder „teilweise solide Ovarialkystome“. Es ist aber nie über die Art der Kystome eine nähere Untersuchung angestellt worden, auch findet sich die Bemerkung, daß u. a. auch in diesen Fällen das als primär angesehene Karzinom mikroskopisch nicht untersucht worden ist. Eine besondere Beweiskraft kann man diesen Mitteilungen also nicht zugestehen, denn es ist wohl möglich, daß bei mehreren gleichzeitig im Körper vorkommenden Geschwülsten diese nicht im Abhängigkeitsverhältnis der Metastase zum Primärtumor stehen, sondern, wie Pfannenstiel annimmt, auf eine multizentrische Geschwulstbildung zurückzuführen sind. Außerdem kann auch von 2 Organkarzinomen das Ovarialkarzinom das primäre sein; einen solchen Fall hat Lamparter beschrieben, auch Rubèska kommt an Hand von 6 Fällen zu ähnlichen Ergebnissen.

An Hand der Literaturangaben finde ich, daß Metastasen in Ovarialkystome nicht häufig sind; einen

Fall, wo in ein primäres Pseudomucinkystom hinein sekundär eine Krebsmetastase erfolgte, habe ich nicht beschrieben gefunden. Es besteht also keine große Wahrscheinlichkeit für diese Art der Entstehung unserer Tumoren, zumal nicht einmal ein sicheres Karzinom in einem anderen Organ nachgewiesen wurde.

Ich komme zu der 3. Möglichkeit ihrer Entstehung: Pseudomucinkystom und Karzinom sind nebeneinander in demselben Organ entstanden. Pfannenstiel berichtet über diese „zystischen Geschwülste, die aus Partien reiner Kystadenome und echter Adenokarzinome zusammengesetzt sind," und rechnet sie nach ihrem rein makroskopischen Aussehen entweder zu den Kystadenomen, die krebsig degeneriert sind, falls nur wenige krebsige Stellen vorhanden sind. „Handelt es sich aber wie meist um jüngere Kystome, mit umfangreichen Krebsherden, so ist die ganze Geschwulst einheitlich als Karzinom aufzufassen und als autochthones Karzinom zu bezeichnen."

Meiner Ansicht nach wird sich diese scharfe Trennung sehr häufig nicht durchführen lassen. In allen Fällen, in denen nicht diese rein äußerlichen und wohl häufig sehr vom Zeitpunkte der Operation abhängigen Merkmale deutlich ausgesprochen sind, wird es schwer sein, sich für ein einheitliches Karzinom zu entscheiden und etwa die Tatsache des Vorhandenseins eines ausgesprochenen Pseudomucinkystom unerwähnt zu lassen. Kroemer begründet die Ansicht Pfannenstiels mit den Worten: „Da jedoch der adenomatöse Anteil einer epithelialen Geschwulst auch als Uebergangsstadium zum Karzinom aufgefaßt werden kann, so werden karzinomhaltige Adenome kurzweg als Karzinome bezeichnet." Aber gerade Pfannenstiel betont ja die Seltenheit der karzinomatösen Entartung der Pseudomucinkystome und weist mit Recht auf die früher so häufige Beobachtung von riesenhaften Kystomen hin, die Jahre, ja jahrzehntelang bestanden haben, ohne in Karzinom überzugehen, und Pfannenstiel erwähnt selbst, daß

„beide Geschwulstarten, die Adenome uud Karzinome entwickelungsgeschichtlich verwandt sind, und es ist daher leicht verständlich, daß sie sich nicht selten in einem und demselben Tumor nebeneinander ausbilden."

Ueber die Entstehung der Pseudomucinkystome gehen auch heute die Anschauungen der Autoren noch auseinander; jedenfalls sind es aber Neubildungen epithelialer Abkunft. Ob man mit Heinrichs die Möglichkeit ihrer Entstehung aus dem Keimepithel oder mit Pfannenstiel aus dem Follikelepithel annimmt, in beiden Fällen müsste man auch für das Adenokarzinom die Möglichkeit der Entstehung aus denselben Epithelien annehmen. Pfannenstiel benutzt dies als Beweis für die Möglichkeit des Uebergangs eines Adenoms in ein Karzinom, ich möchte daraus auch die Möglichkeit ableiten, daß in dem Eierstock entweder gleichzeitig oder auch nacheinander sowohl ein Adenokystom wie auch ein Adenokarzinom entstehen kann.

Limmel beschreibt in seiner Arbeit „zur Anatomie der Ovarialtumoren" an zweiter Stelle einen Fall mit der mikroskopischen Diagnose: „Adenokarzinoma et Kystoma serosum simplex papillare ovarii dextri." Er sagt: „In diesem Tumor kann man 2 Arten der Zystenräume unterscheiden, welche voneinander völlig ungleich sind. Die mit polymorphen Zellen in mehreren Schichten bekleideten Räume sind zweifellos karzinomatöser Natur, und da diese Zellbekleidung drüsenschlauchähnliche Bildungen veranlaßt hat, welche sekundäre Zysten bilden, so ist dieses Karzinom ein Adenokarzinom. Die übrigen Räume sind mit einer einfachen Schicht niedriger Zylinderzellen bekleidet, welche nirgends drüsenschlauchähnliche Bildungen erzeugt haben. Diese Zysten präsentieren also jede ein Kystoma serosum simplex, in einzelnen derselben befinden sich papilläre Excreszensen.

Was nun das Verhalten dieser verschiedenartigen Neubildungen zu einander betrifft, so ist die Frage, ob sich das Karzinom unabhängig vom Kystom entwickelt

hat, oder ob es durch karzinomatöse Degeneration entstanden ist. Daß das Kystom zuerst vorhanden war, geht daraus hervor, daß die Pat. 15 Jahre vor der Operation einen Tumor bemerkt hatte; weil die Zellbekleidung in den einfachen serösen Zysten überall einen typischen Bau zeigte, scheint mit am wahrscheinlichsten, daß das Karzinom später unabhängig vom Kystom auftrat. Läge eine karzinomatöse Degeneration eines Kystoms vor, so müßten wir Zystenräume antreffen, in denen sich dieser Prozess nachweisen ließ. Statt dessen finden wir, daß alle vorhandenen Räume einen völlig typischen Bau der einen oder der anderen Art zeigen." Limmel glaubt aus seinem Material nachweisen zu können, daß eine karzinomatöse Entartung der Kystadenome selten ist. Er nimmt an, daß beide Geschwulstarten nebeneinander aus Zellen des Ovariums entstehen können, entweder gleichzeitig, meist wohl ungleichzeitig.

Auch Heinrichs führt in Martins Handbuch in der Karzinomtabelle einen Fall von doppelter Geschwulstbildung im gleichen Ovarium an; die mikroskopische Diagnose lautet: „Rechts partim Kystadenoma papillare karzonimatodes, partim Kystadenoma multilokulare pseudomucinosum"; es besteht also neben einem Pseudomucinkystom ein karzinomatöses papilläres Kystadenom.

Vergegenwärtigen wir uns nochmals das makroskopische Aussehen unserer Tumoren, und bedenken wir, daß besonders der größere rechte Tumor etwa zu $^2/_3$ aus einem typischem multilokulären Pseudomucinkystom besteht, und daß nur etwa das obere Drittel ein Adenokarzinom ist, so drängt sich mir die letztgenannte Möglichkeit der Auffassung auf, daß man es hier in dem Ovarium um das gleichzeitige Vorhandensein eines Adenokarzinoms und eines Pseudomucinkystoms zu tun hat, die mikroskopisch keinen Uebergang ineinander gezeigt haben und unabhängig voneinander entstanden sind.

Ueber die Zeitfolge ihrer Entstehung läßt sich besimmtes nicht erweisen; aus der Größe des Pseudomucinkystom ließe sich vermuten, daß es das primäre gewesen sei.

Der linke Tumor wäre als analog entstanden aufzufassen, nur daß man es hier mit einem viel weiter fortgeschritteneren Stadium zu tun hat, aus dem allein sich kein Schluß ziehen läßt. Man kann wohl mit Pfannenstiel dabei eine multizentrische Tumoranlage annehmen und braucht zur Erklärung nicht die Möglichkeit der Metastasenbildung von einem Ovarium in das andere heranzuziehen, die Heinrichs annimmt. Denn Pfannenstiel weist mit Recht auf die nicht seltene Doppelseitigkeit der gutartigen Pseudomucinkystome (17,7%) hin, wobei doch auch von einer Metastasenbildung nicht die Rede sein kann. In unserem Fall bestehen ja auch doppelseitige Pseudomucinkystome.

Und wie in beiden Ovarien die Anlage zur Bildung von Pseudomucinkystomen angenommen werden muss, so kann man wohl auch die gleichzeitige doppelseitige Anlage zur Karzinombildung annehmen.

Fassen wir das Ergebnis der Untersuchung zusammen, so ergibt sich, daß theoretisch die Entstehung der Tumoren auf dem Wege der Degeneration oder Metastasenbildung gedacht werden kann, daß aber sowohl das makroskopische, wie auch das mikroskopische Aussehen in unserem Falle dagegen sprechen. Theoretisch ist das nebeneinander Entstehen von Karzinom und Adenokystomen, wie gezeigt, möglich, das makroskopische Aussehen und das mikroskopische Bild sprechen in unserem Falle für eine solche Entstehung.

Ich erfülle zum Schlusse gerne die angenehme Pflicht, Herrn Geheimrat Prof. Dr. Menge für die Überlassung der Arbeit und die Übernahme des Referates meinen verbindlichsten Dank auszusprechen.

Literatur.

Amann: Ueber sekund. Ovarialtumoren. Münch. med. Wochenschr. 1905.

Aschoff: Pathologische Anatomie, III. Aufl.

Brink: Ref. Monatsschr. f. Geb. u. Gyn. Bd. XXII.

Cohn: Die bösartigen Geschwülste des Eierstocks. Zeitschr. f. Geb. und Gyn. Bd. XII.

O. Frankl: In Liepmanns kurzgefaßtes Handb. d. Frauenheilkunde, Bd. II.

Glockner: Beiträge zur Kenntnis der soliden Ovarialtumoren. Arch. f. Gyn. Bd. 75.

Halban: Ein Fall von Impfmetastase in den Bauchdecken etc. Zentralbl. f. Gyn. 1902.

Kraus: Ueber das Zustandekommen der Krebsmetastasen im Ovarium. Monatsschr. f. Geb. u. Gyn. Bd. XIV.

Lamparter: Dissert. Tübingen 1901.

Limmel: Zur Anatomie der Ovarien-Tumoren. Arch. f. Gyn. Bd. 63.

Lippert: Dissert. Leipzig 1905.

Martin: Handbuch der Krankh. d. weibl. Adnexorgane. Bd. II.

Menge u. Opitz: Handbuch der Frauenheilkunde.

Opitz: Ref. Monatsschr. f. Geb. u. Gyn. Bd. XI.

Paul: Dissert. München 1913.

Pfannenstiehl: In Veits Handbuch. IV. Bd. 2. Aufl.

Rathert: Dissert. Greifswald 1901.

Rubèska: Zit. nach Paul.

Schmaus: Grundriss der path. Anatomie, bearb. v. Herxheimer. IX. Aufl.

Lebenslauf.

Ich, Siegfried Noßbaum, bin am 20. November 1890 als Sohn des Kaufmanns Hermann Noßbaum und seiner Ehefrau Betti, geb. Schuster, in Schlüchtern geboren. Ich besuchte die Volksschule meiner Heimatstadt bis zu meinem 10. Lebensjahre, dann das dortige Progymnasium und trat darauf in die Untertertia der Augustinerschule zu Friedberg i. H. ein; Ostern 1910 erhielt ich dort das Reifezeugnis und studierte darauf Medizin an den Universitäten München, Marburg und Heidelberg, wo ich im Sommer 1912 das Physikum bestand. Von 1. Oktober 1912 bis 1. April 1913 diente ich als Einjährig-Freiwilliger beim Infanterie-Regiment „König" in München, studierte dann in München, Berlin und Heidelberg. Zu Kriegsbeginn trat ich als Feldunterarzt bei einem Landwehr-Infanterie-Regiment ein, wurde im April 1915 verwundet, kam nach Genesung wieder als Truppenarzt zur Infanterie und erhielt im Winter 1916 einen Urlaub zur Ablegung des Staatsexamens, das ich am 24. Januar 1917 in Heidelberg beendete; ich erhielt darauf die Approbation als Arzt. Ins Feld zurückgekehrt wurde ich zum Assistenzarzt d. R. befördert und als Bataillonsarzt verwendet. Im Januar 1919 wurde ich aus dem Heeresdienst entlassen und nahm dann an einem Fortbildungskursus für kriegsapprobierte Aerzte an der Universität Frankfurt a. M. teil.